

# **Feszült négytagú heterociklusok reaktivitásának vizsgálata**

Doktori értekezés tézisei

**Dobi Zoltán**

Témavezető:

Dr. Soós Tibor

tudományos főmunkatárs

Magyar Tudományos Akadémia

Természettudományi Kutatóközpont

Szerves Kémiai Intézet

Eötvös Loránd Tudományegyetem

Kémia Doktori Iskola

Iskolavezető: Dr. Császár Attila

Szintetikus kémia, anyagtudomány,

biomolekuláris kémia program

Programvezető: Dr. Perczel András

2017



## 1. Bevezetés

Az utóbbi években a feszült gyűrűs heterociklusok nem klasszikus bioizoszterként való alkalmazása eredményes stratégiának bizonyult a gyógyszerkutatásban. Ezek a szerkezeti elemek lehetőséget nyújtanak a gyógyszerjelöltek fizikai kémiai és farmakokinetikai tulajdonságainak javítására, hangolására. A feszült gyűrűs heterociklusok és spirociklusok szintézisének fejlesztése elősegíti azok bioizoszterként történő felhasználását.

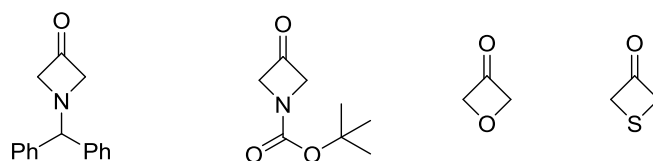
Négytagú heterociklusok előállítására és továbbalakítására számos eljárást dolgoztak ki korábban, ezek azonban gyakran nehezen megvalósíthatók. Sok esetben fémorganikus reagens és inert körülmények alkalmazására van szükség, ami nehezíti az egyszerű kivitelezést és a méretnövelhetőséget. Ennek egyik lehetséges kiváltása lehet az aldol reakció, amely egy rendkívül robusztus szén-szén kapcsolási módszer és az utóbbi időben széles körben kutatott organokatalízis módszerével rendkívül jó hatékonysággal kivitelezhető.

A feszült heterociklusos váz más gyógyszerfragmensekkel való összekapcsolásán és széleskörű funkciós csoport módosításán kívül egy másik fontos irány, hogy telített heterociklusok, mint piperidin, morfolin vagy piperazin kimerevített spirociklusos analógjaihoz jussunk hozzá. E szubsztrátkör jeles tagjai a jelentős gyógyszerkémiai érdeklődésre számot tartó azaspiro[3.3]heptán vázas vegyületek, melyek piperidin analogonként szolgálnak. A szintetikus lehetőségek rendkívül korlátozottak ezen vegyületek előállítására, a váz kiépítését minden esetben ciklobután származékból kiindulva, az azetidin gyűrű intramolekuláris nukleofil szubsztitúciós kialakításával hozzák létre. Érdekes módon nem lelhető fel olyan módszer az irodalomban, ahol a másik kézenfekvő úton, azetidin származékból kiindulva, a ciklobután gyűrű kialakításával építik ki az azaspiro[3.3]heptán vázat.

Kutatócsoportunk egyik fő irányvonala organokatalizátorok fejlesztése és alkalmazása, munkám során ezen tapasztalatokat felhasználva kezdtem foglalkozni négytagú heterociklusos ketonok aldol és ketol reakcióival. Ezt követően pedig, látva a gyűrűfeszültségből adódó nem várt reaktivitásokban rejlő lehetőségeket, cikloaddíciós reakciókat végeztem kaptodatív kettős kötést tartalmazó azetidin vázas vegyületekkel. Ezen az úton lehetővé vált, hogy azaspiro[3.3]heptán vázas vegyületeket ciklobután gyűrű kialakításával állítsak elő.

### 3. Célkitűzések

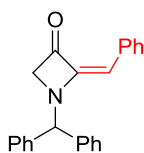
Doktori kutatásom során gyógyszerkémiailag szempontból fontos feszült gyűrűs négytagú heterociklusos ketonok reaktivitásának vizsgálatával foglalkoztam. Kereskedelmi forgalomban kapható, különféle heteroatomokat és jól továbbalakítható funkciós csoportot tartalmazó négytagú heterociklusokból kívántam kiindulni. Így esett a választásom az **1. ábrán** látható 3-as helyzetben ketocsoportot tartalmazó nitrogén, oxigén és kéntartalmú vegyületekre.



**1. ábra** Aldol reakcióban felhasznált heterociklusos oxovegyületek

A ketocsoport jelenlétéből adódó lehetőségeket aldol reakcióban kívántam kiaknázni. Heterociklusos kiindulási oxovegyületeimet elektrofilként és nukleofilként is szerettem volna aldol reakcióba vinni, így megvalósítva azok 2-es és 3-as helyzetű funkcionálisítását. Az egyszerű kivitelezhetőség, hatékonyság és környezettudatosság érdekében a reakciókat organokatalízis segítségével terveztem megvalósítani.

Kutatásaim másik fő irányvonala olyan spirociklusok szintézise volt, amelyek telített hattagú heterociklusok bioizosztereként akár gyógyszerfragmensek is lehetnek. Az 1-azaspiro[3.3]heptán váz kiépítésére egyetlen ismert módszer létezik, melynek során ciklobutánszármazékból kiindulva az azetidín gyűrű több lépésben történő kialakításával hozzák létre a spirociklust. Ez az eljárás meglehetősen bonyolult, a váz szubsztituálása pedig nehezen megvalósítható. Céлом olyan szintézis kidolgozása volt, melynek során 1-azaspiro[3.3]heptán váz kiépítése azetidinszármazékból kiindulva ciklobután gyűrű létrehozásával történik. Ehhez kiindulási anyagnak az **2. ábrán** látható benzilidénazetidinszármazékot választottam, amelyet irodalmi analógiák alapján [2+2] cikloaddícióba kívántam vinni nitroolefinekkel. Így többszörösen szubsztituált ciklobután gyűrű kialakításával terveztem létrehozni az 1-azaspiro[3.3]heptán vázat.

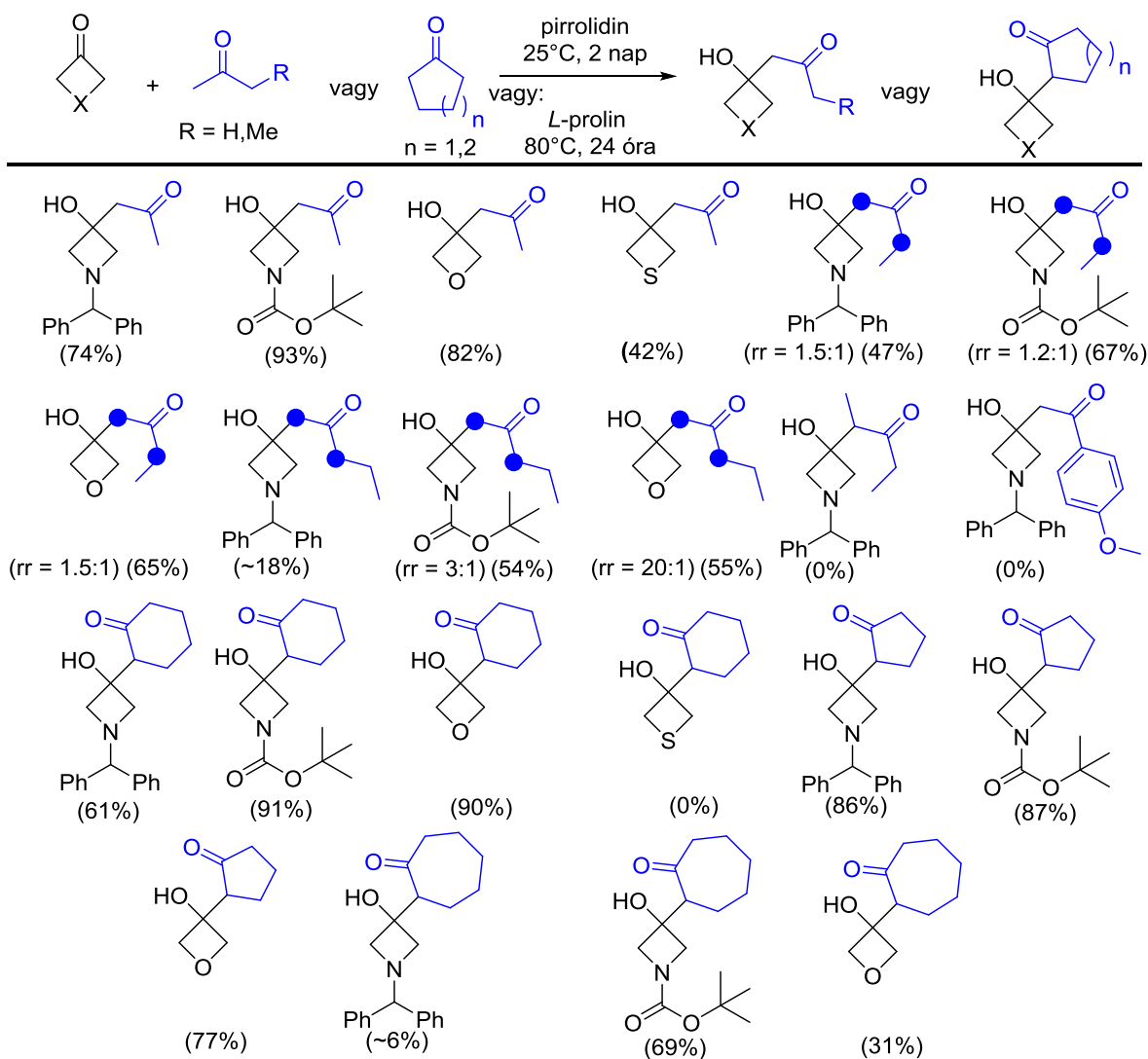


**2. ábra** 1-azaspiro[3.3]heptánok szintézisének kiindulási anyaga

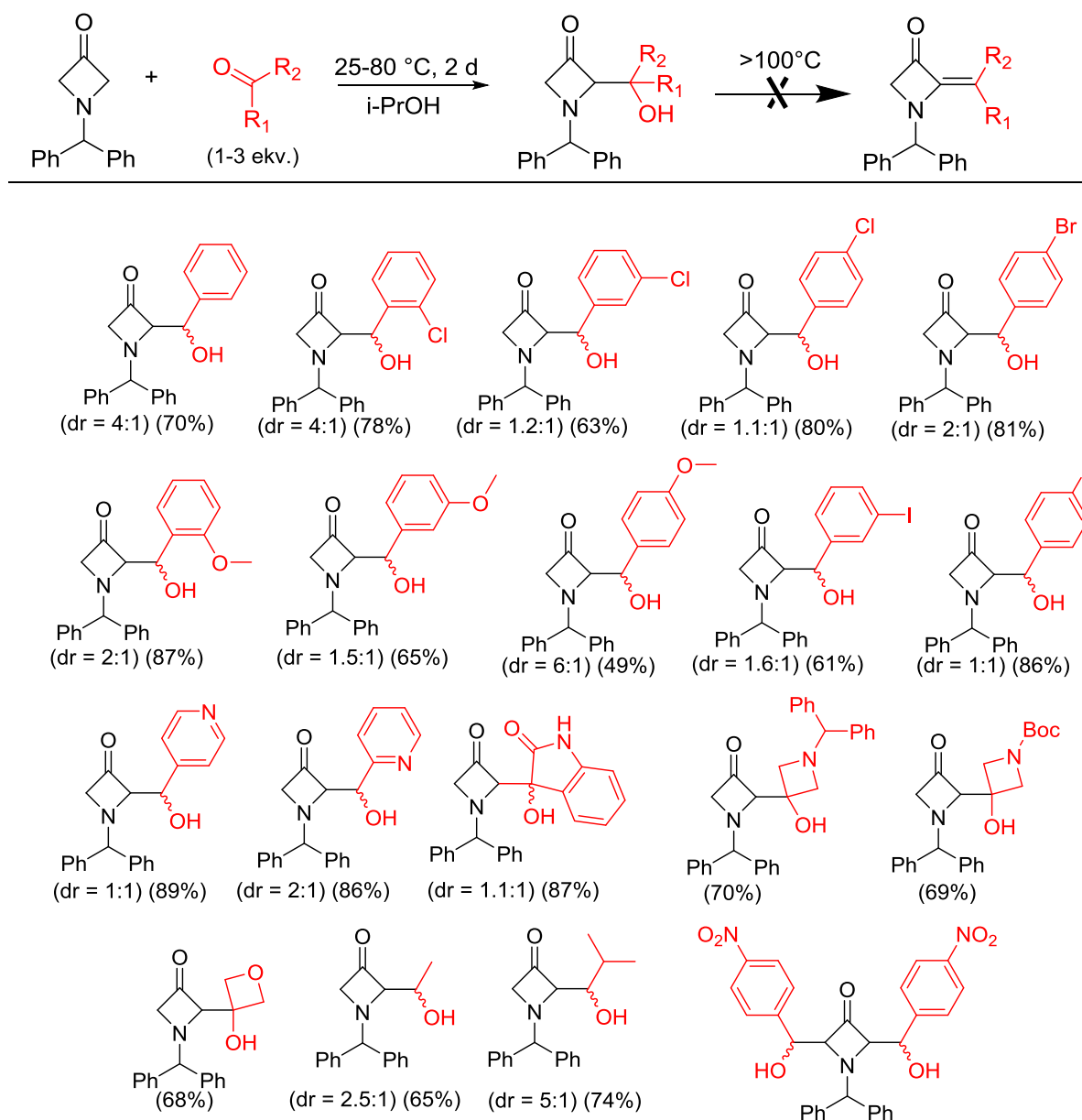
## 4. Eredmények

Kutatásaim során elért eredményeket a következő pontokban foglalhatjuk össze:

1. Négytagú heterociklusos oxovegyületek gyűrűfeszültségéből adódó különleges reaktivitását keresve vizsgáltam azok továbbalakíthatóságát. Azt tapasztaltam, hogy a 3-as helyzetben lévő keton funkcionális ezeknél a vegyületeknél nagyon feszült szerkezetet eredményez, a kettős kötés megszűnése emiatt rendkívül nagy energianyereséggel jár. Ezt kihasználva sikeresen alkalmaztam a vegyületeket elektrofilként kereszt-ketol reakciókban. A keletkező ketol adduktok esetén vízelimináció nem következett be, ami szintén arra utal, hogy a kettős kötés kialakulása négyes gyűrűn nem kedvezményezett.

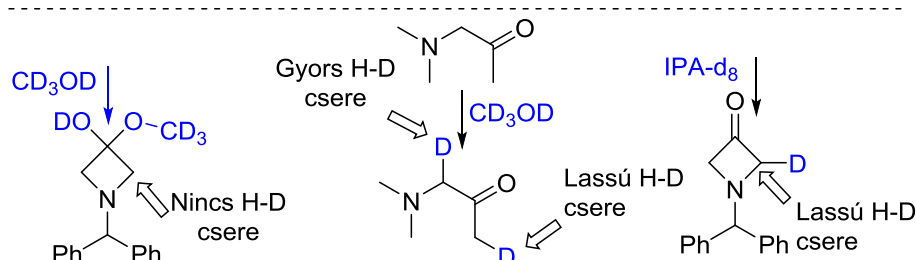
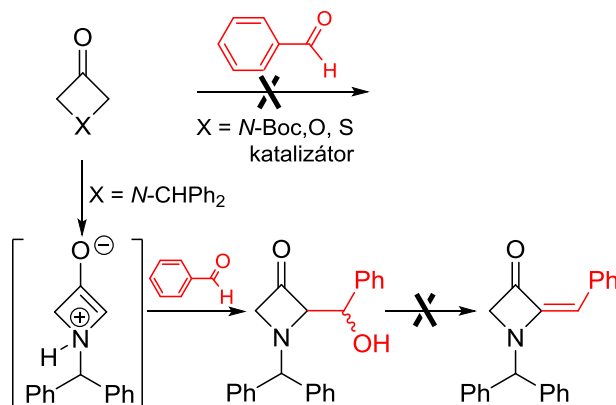


2. Vizsgáltam a négytagú heterociklusos ketonok nukleofilként való alkalmazását aldol reakciókban, és azt tapasztaltam, hogy a gyűrűn lévő bázikus nitrogén elengedhetetlen feltétele a sikeres reakciónak. Egyúttal az is kiderült, hogy külső bázissal a reakció nem katalizálható, belső aktiválás következik be. Ez a jelenség lehetőséget biztosított arra, hogy olyan aldehideket használjak elektrofilként, melyek általános aldol körülmények között dimerizálódnak, és csak kerülő úton vihetők kereszt-aldol reakcióba.

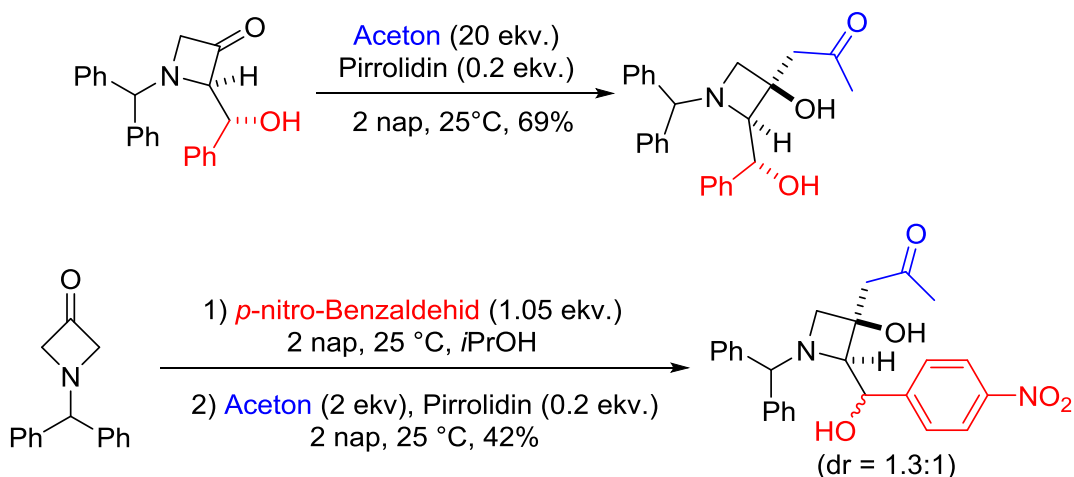


3. Deuterálási kísérletek segítségével próbáltam értelmezni a belső aktiválás jelenségét. Először metanol-d<sub>4</sub>-et használtam deutérium-forrásként, ez azonban félketált képzett a vizsgált ketonokkal. Ezt a problémát kiküszöbölve izopropanol-d<sub>8</sub>-al kíséreltem meg a deuterálást, mivel ez utóbbi jóval gyengébb nukleofil. Ekkor félketál képződését már nem tapasztaltam, a

H-D kicserélődés pedig rendkívül lelassult a nyíltláncú analógnál tapasztalható képest. 24 óra alatt mindössze 1 deutérium épült be a 2-es pozícióba. A tapasztalatok alapján arra a következtetésre jutottam, hogy az aldol reakciókra kevésbé jellemző módon, itt nem a szén-szén kötés kialakulása, hanem az ikerionos intermedier keletkezése a sebességhatározó lépés.

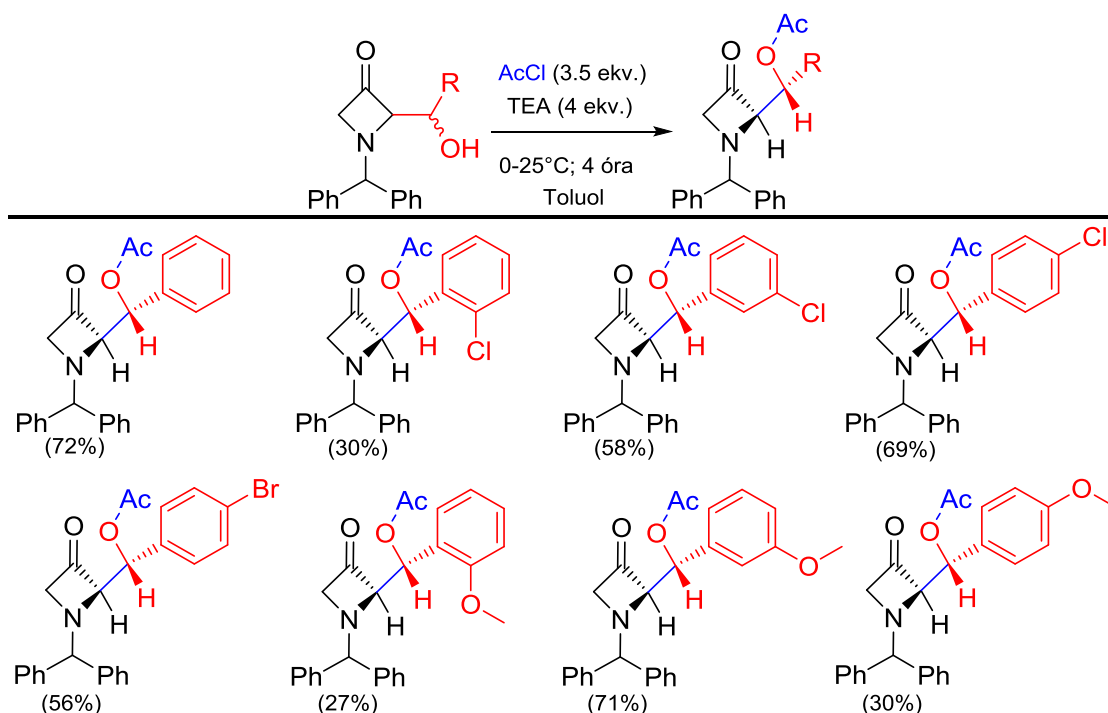


4. Megállapítottam, hogy a két aldol reakció egymásra ortogonálisan működik, kombinálható a két eljárás védőcsoport használata, vagy a nukleofil preformálása nélkül. A reakciók egyszerű kivitelezhetőségének köszönhetően a két lépés akár egy-üst reakcióban is végrehajtható.

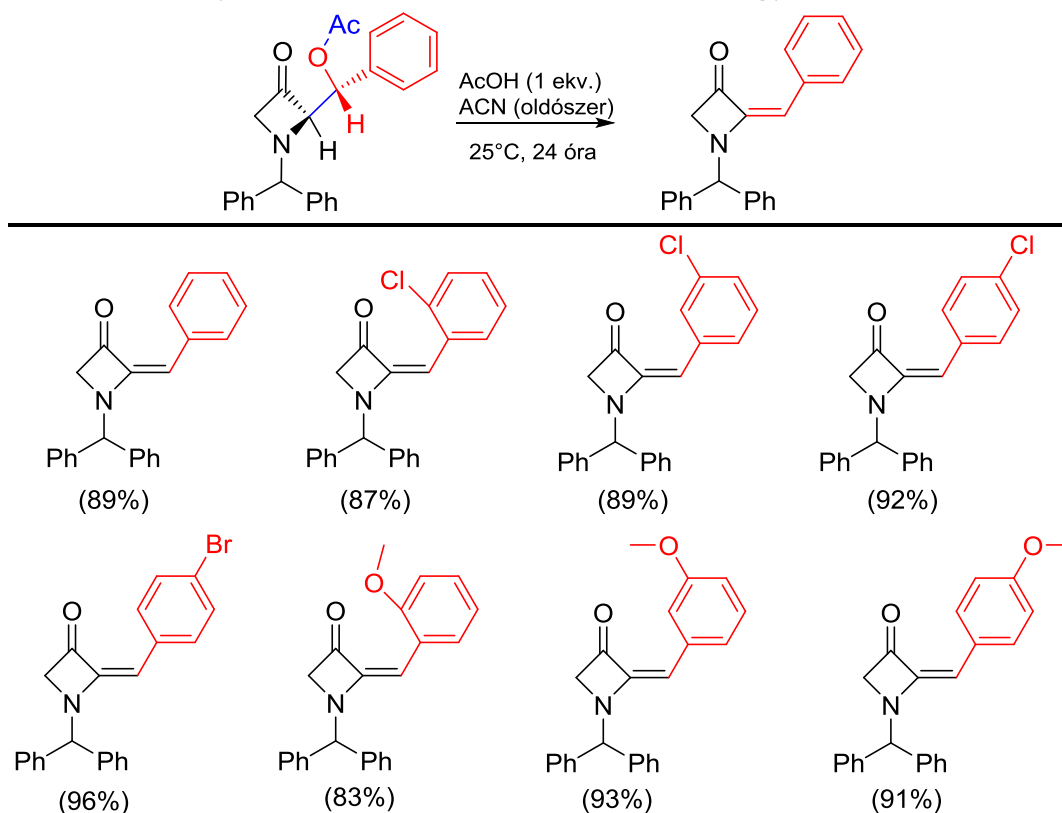


5. Sikeresen építettem be egy második kettős kötést azetidin vázas vegyületekbe. A korábban alkalmazott szintézist jól reprodukálható, méretnövelhető, és más szubsztrátokra kiterjeszthető eljárássá fejlesztettem.

Első lépésben egy acetilezést hajtottam végre a korábban előállított aldoladdukokon.



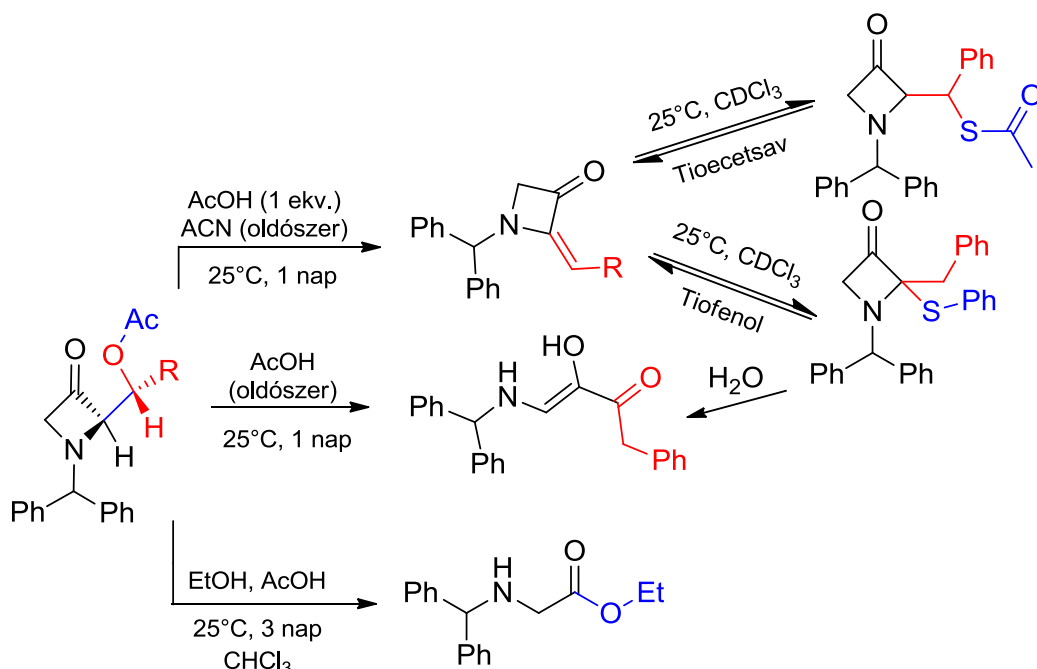
Ezt követte az elimináció, ahol azt tapasztaltam, hogy a reakció autokatalitikus folyamat, ami hozzáadott sav hatására gyorsítható.



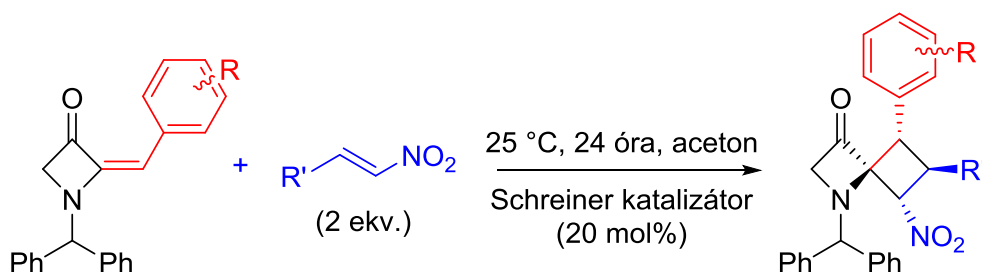
6. A kapott olefin egy  $\alpha,\beta$ -telítetlen keton és egy énamin is egyben, ebből következően a kaptodatív olefinek családjába tartozik. Vizsgálataim során azt

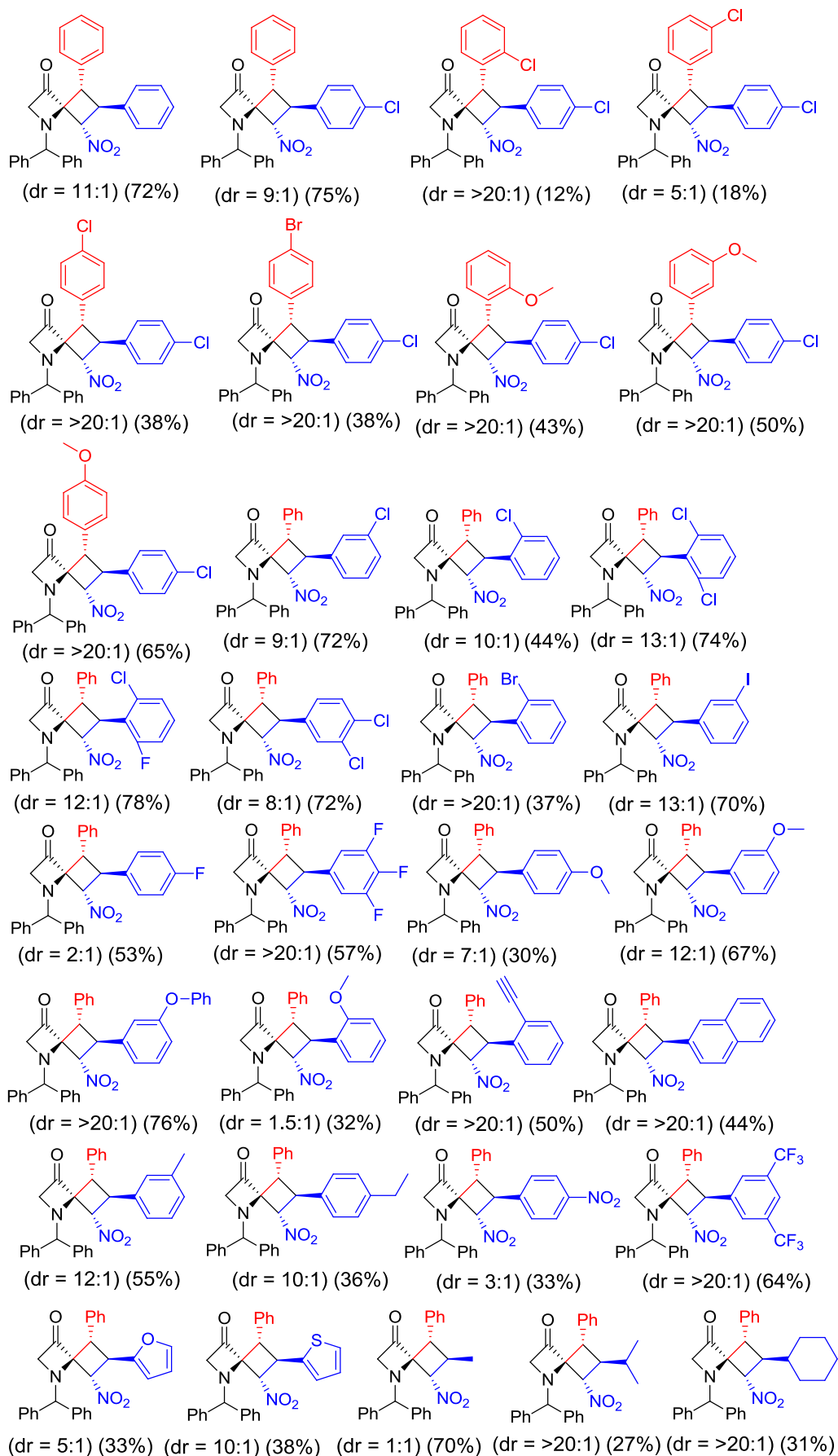


tapasztaltam, hogy ambidens reaktivitással rendelkeznek. Aránylag gyenge savas közegben az énamin jelleg dominál, abban az esetben viszont, ha megfelelően erős sav van a rendszerben, a bázikus nitrogén protonálódása után már Michael-akceptorként viselkedik. A molekula érzékeny *O*-nukleofilekre, gyűrűfelnýílásra hajlamos.



7. Kihasznlva a gyűrűfeszültséget és az énamin jelleg dominanciáját, jó termeléssel és diasztereoselektivitással állítottam elő spirociklusos ciklobután származékokat [2+2] cikloaddícióban. Érdekes módon ezek a termékek megnövekedett stabilitást mutattak az irodalmi analógokhoz képest, ami magyarázható a kimerevített gyűrűrendszer stabilizáló hatásával. A módszer segítségével rendkívül változatosan szubsztituált azaspiro[3.3]heptán vázas vegyületekhez jutottam, amelyeket a gyógyszerkémiaiában előszeretettel használnak a piperidin merev bioizosztereként.





## A disszertáció alapjául szolgáló cikkek

„Strain-Driven Direct Cross-Aldol and -Ketol Reactions of Four-Membered Heterocyclic Ketones”

Z. Dobi, T. Holczbauer, T. Soós, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 2634–2637.

„Schreiner's Thiourea Promoted [2+2] Cycloaddition of Captodative Azetidinones and Nitroolefins”

Z. Dobi, T. Holczbauer, T. Soós, *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, ASAP DOI: 10.1002/ejoc.201601524